

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-144264

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 237/28
A 61 K 31/50識別記号
ADZ府内整理番号
7431-4C⑥公開 昭和57年(1982)9月6日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑦ 6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシ
ンノリン-3-カルボン酸誘導体

23号

⑧ 発明者 宇野敏夫

大阪市城東区鳴野西5丁目12番
32号

⑨ 特 願 昭56-30840

⑩ 発明者 塚本悟郎

⑪ 出 願 昭56(1981)3月3日

豊中市刀根山2丁目2番8号

⑫ 発明者 山辺茂

鐘紡株式会社

神戸市東灘区鴨子ヶ原1丁目2
番7号

東京都墨田区墨田5丁目17番4

⑬ 発明者 坂本文夫

号

大阪市城東区鳴野西5丁目12番

弁理士 足立英一

明細書

1. 発明の名称

6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシ
ンノリン-3-カルボン酸誘導体

本請求の範囲第1項又は第2項記載の化合物。

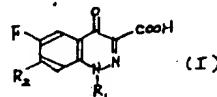
(5) R'が水素原子である特許請求の範囲第4項記載
の化合物、(6) R'が低級アルキル基である特許請求の範囲第4
項記載の化合物。

2. 特許請求の範囲

3. 発明の詳細な説明

4. 一般式(I)

本発明は、一般式(I)

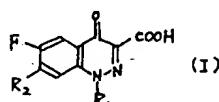


式中、R₁は低級アルキル基を示し、R₂はハロゲン原子またはR'-R-N-基（Rは水素原子または低級アルキル基を示す）を示す。

で示される6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシノリン-3-カルボン酸誘導体およびその塩。

(II) 一般式(II)において、R₁がエチル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(III) 一般式(III)において、R₁がクロル原子である特許



式中、R₁は低級アルキル基を示し、R₂はハロゲン原子またはR'-R-N-基（R'は水素原子または低級アルキル基を示す）を示す。

で示される6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシノリン-3-カルボン酸誘導体およびその塩に関する。

本発明の化合物を示す一般式(II)において、R₁と

イソブチル基、エチル基、アーピロルヌ

第1図(続3)

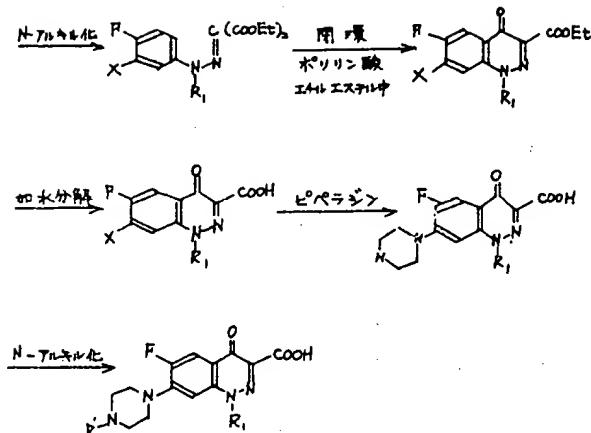
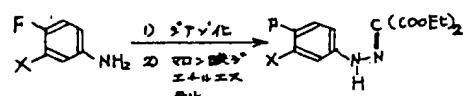
R_1 としてはクロル原子、ブロム原子、ヨード原子および1-ビペラジニル基、4-ノナルー1-ビペラジニル基、4-エチル-1-ビペラジニル基、4-ローブロビル-1-ビペラジニル基等が挙げられる。

また本発明の化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等のカルボン酸塩のみからず、 R_1 が1-ビペラジニル基等の場合には硫酸塩または硫酸根等のアミン塩が挙げられる。

本発明の化合物は、いずれも文献未記載の新規化合物であって、細胞特にグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示し、細菌感染症の治療薬、若しくはそれらの製造中間体として有用である。

本発明の化合物は第1図の反応工程(式中、Xはクロル原子、ブロム原子、ヨード原子を示し、 R_1 および R' は前掲のとおりの意味を示す)によって合成される。

第1図



上記において、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、(I-a)、(I-b)、(I-c)は全て新規化合物であるばかりでなく、Ⅳを開環して1,4-ジヒドロ-3-オキソシンノリノリン酸を合成する製法は本発明者らが初めて見出したものである。

以下に本発明の各工程について説明する。

一般式Ⅰで示される4-フロロアニリン誘導体

を硫酸、硫酸等の酸性水溶液中にいて亜硝酸ソーダでジアゾニウム塩とし、含水アルコール中でマロン酸ジエチルと反応させると、エチルメソキソレートフェニルヒドラゾンⅡが得られる。この反応は室温以下の温度条件下、好ましくは0℃から10℃で、酢酸カリウム、酢酸ソーダ、プロピオン酸ソーダ等の有機酸塩の存在下行なうのがよい。生成物が結晶として析出する場合はこれを戻取すればよいが、生成物の結晶が析出しない場合は水と混和しない有機溶媒で抽出することにより、目的物を得ることができる。

Ⅱをトーアルキル化して前を尋くだけ、アルキル化剤としてジアルキル硫酸又はアルキルハライド等を使用し、炭酸アルカリ、水酸化アルカリ、水素化ナトリウム等の還元の存在下又は非存在下でケトン類、エーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中で反応を行うの……。

メソキサリルクロリドフェニルヒドラゾンのフリーデルクラフト型環化反応が最も好ましいので、種々の条件下、メソキサリルクロリド4-フロロ-5-ハログノフェニルヒドラゾンのフリーデルクラフト型環化反応を検討した。しかし反応工程が繁雑であるとかわらず目的物は得られなかつた。

そこで本発明者らは、フェニルヒドラゾンⅡおよび前からシノリンあるいは1,4-ジヒドロシノリン体を得るべく既往研究を踏ねた結果、化合物Ⅱをポリリン酸エチルエステル(PPE)中比較的緩和な条件で反応せしめることにより、1,4-ジヒドロシノリン体Ⅳを得る新規合成法を見出した。

すなわち原料Ⅱに対して2~50倍量(重量比、以下同じ)、好ましくは5~20倍量のPPEを用い、室温~180℃、好ましくは90℃~120℃アセトニトリルを用いて即ち1.4-

特開昭57-144264 (3)

化合物である(I-a)を得るには通常のアルカリ加水分解、あるいは酸加水分解を行なえればよい。アルカリとしては苛性ソーダ、苛性カリ等、酸としては塩酸、硫酸等が用いられ、好ましくは0.5%~3%の苛性ソーダあるいは苛性カリ水溶液とアルコール、アセトンなど水と混和しうる溶媒との混合液中、電熱から加熱還流の条件で行なわれる。

反応完結後に反応液のpHを調整すれば生成物(I-a)が析出する。

化合物(I-a)から本発明化合物である(I-b)を得るだけ、(I-a)とビペラジンを無溶媒下又は不活性溶媒中で室温~200度、好ましくは80度~150度に加熱して反応させる。

不活性溶媒としては、たとえばピリジン、ルチジン、トリエチルアミンのようか不活性有機溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのようか非プロトン性極性溶媒、ジグライム、トリグライムのようかエーテル類があげられる。

更に、(I-b)に過剰のアルキル化剤を反応させれ

ば(I-c)を得ることができる。例えばジアルキル锍酸、アルキルハライドを炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの塩基の存在下、あるいは非存在下、水、アルコール類、エーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、あるいはハロゲン化炭化水素等の不活性溶媒中で反応させればよい。また、化合物(I-c)におけるR'がメチル基の化合物を得るには、すなわちリーメチル化を行なう場合は、ホルマリシーガ酸を用いる常法により標準よく目的物を製造することができる。

本発明化合物は以下の試験例に示すように、既存のナリジクス酸と同等程度、もしくはそれ以上の抗菌活性を示し抗菌剤として有用であり、またこれまでの説明から明らかのようにそれら化合物の製造中間体として有用である。

(試験例)

A) 1-エチル-6-フロロー-1,4-ジヒドロ-4-オキソシノリシン-3-カルボン酸(実施例3)
3-カルボン酸(実施例2)

[一般式(I-b)においてRがエチル基である化合物]

B) 1-エチル-6-フロロー-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソシノリシン-3-カルボン酸(実施例3)

[一般式(I-c)においてRがエチル基、R'がメチル基である化合物]

本発明化合物として上記A、Bを用い、その抗菌作用を公知の抗菌剤であるナリジクス酸と比較した。

試験は日本化学会の方法[日本化学会誌25号、8号、1頁(1975)]に準じて行なった。

その試験結果を第1表に示す。

第1表

試験菌	最小発育阻止濃度(μg/ml)		
	化合物(A)	化合物(B)	ナリジクス酸
ストフィロコッカス アクレウス 1) (<i>Staphylococcus aureus</i>) 209-P(IID)	50	12.5	25
バシリス ズブチリス 2) (<i>Mycobacterium smegmatis</i>) ATCC 6653	50	3.13	3.13
エラクテリキア コリ 3) (<i>Escherichia coli</i>) KTHJ (IID)	62.5	1.56	3.13
エラクテリキア コリ 4) (<i>Escherichia coli</i>) K-12	62.5	3.13	6.25
クレブシエラ ニュウモニア 5) (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) IFO 3512	31.2	1.56	1.56
セラモイド マルセサセンス 6) (<i>Ceratobacter marcescens</i>) 1A	31.2	1.56	1.56
プロテウス ブルガリス 7) (<i>Proteus vulgaris</i>) OK-19	25	1.56	3.13
ショードモナス アルゴノニヤ 8) (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) P.(IID)	50	25	50

特開昭57-144264(4)

以下、製造例及び実施例により本発明を更に詳しく述べる。

製造例 1.

エチルメソオキサレート 3-クロロ-4-フロロフェニルヒドラゾン（一般式中に於いて S がクロロ原子である化合物）の製造

3-クロロ-4-フロロアニリン 2.2 g を 1.0 ml 水浴下に懸滴し、水浴下 5.0 % 塩酸ソーダ水溶液 2.5 ml を加え 3.0 分攪拌した。不溶物を沪別して得られたジアゾニウム塩の黄色溶液を、予め冷却しておいたマロン酸ジエチル 3.7 g、酢酸ソーダ 4.5 g、エタノール 4.0 ml 及び水 7.0 ml を含む反応容器中に水浴下徐々に滴下した。水浴下水浴下更に 1.2 時間反応せしめ、析出した結晶を沪取し、クロロホルムに溶解し水洗した。クロロホルム層を乾燥後溶液を留去し、得られた残渣をエーテルから再結晶し、mp 86.5 ~ 87.5 °C の黄色針状晶としてエチルメソオキサレート 3-クロロ-4-フロロフェニルヒドラゾン 2.1.5 g (4.6 %) を得た。

攪拌した。放冷後、冰水 1.5 l に反応液を注ぎ、クロロホルム抽出し、乾燥後溶液を留去し、得られた褐色シラップをシリカゲルカラムクロマト処理（溶出溶液はシクロヘキサン-酢酸エチルの 10 対 1 混液）にて精製し黄色油状物としてエチルメソオキサレートエチル (3-クロロ-4-フロロフェニル) ヒドラゾン 3.3.4 g (7.7 %) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.00 ~ 1.50 (m, 6H, -OCH₂CH₃,
かじり-H-CH₂CH₃)
3.60 ~ 4.50 (m, 4H, -OCH₂-CH₂,
かじり-H-CH₂-CH₃)
6.90 ~ 7.40 (m, 3H, ベンゼン核プロトン).

元素分析 : C₁₁H₁₄C₆F₄N₂O₂

実験値 % C, 52.05; H, 5.90; N, 8.20

理論値 % C, 52.26; H, 5.26; N, 8.12

製造例 2.

7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン

NMR(CDCl₃) δ : 1.50 (t, 6H, -OCH₂-CH₃ × 2)

4.25 (q, 4H, -OCH₂-CH₂ × 2)

7.0 (m, 1H, ベンゼン核 2 位)

7.1 (n, 1H, ベンゼン核 6 位)

7.3 (m, 1H, ベンゼン核 5 位)

12.7 (m, 1H, NH)

元素分析 : C₁₁H₁₄C₆F₄N₂O₂

実験値 % C, 49.47; H, 4.50; N, 9.00

理論値 % C, 49.50; H, 4.46; N, 8.84

製造例 3.

エチルメソオキサレート エチル (3-クロロ-4-フロロフェニル) ヒドラゾン（一般式中に於いて S がクロロ原子、R がエチル基である化合物）の製造

製造例 1 にて製造したエチルメソオキサレート 3-クロロ-4-フロロフェニルヒドラゾン 4.0 g をジメチルホルムアミド 2.0 ml に溶解し、水浴下はげしく攪拌しながら水素化ナトリウムと ^と _{室温にて1時間攪拌した。これも再び} 1.0 g を徐々に加え、更に水浴し、ヨウ化エチル 2.0 ml を加え 3.0 分攪拌後、7.5 °C にて 4.5 時間

製造例 2 にて得たエチルメソオキサレート エチル (3-クロロ-4-フロロフェニル) ヒドラゾン 3.8.4 g にポリリン酸エチル 3.8.0 g を加え 1.10 にて 1.8 時間加熱攪拌した。

放冷後、反応液を水 1.0 l に注ぎ、クロロホルム抽出し、乾燥後、溶液を留去し得られた褐色残渣をシリカゲルカラムクロマト処理（溶出溶液は四塩化炭素-酢酸エチルの 1 対 1 混液）にて精製し、ベンゼンから再結晶を行かい、mp 165.5 ~ 168.5 °C の黄色針状晶として 7-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチルエステル 4.8 g (14.5 %) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.50 ~ 1.70 (m, 6H, -OCH₂CH₃,

かじり-H-CH₂CH₃)

4.50 ~ 4.70 (m, 4H, -OCH₂-CH₂,

かじり-H-CH₂CH₃)

7.6.2 (1, 1H, 8 位プロトン)

8.1 (t, 1H, 5 位プロトン)

実験例 1 実験値 % C, 52.41; H, 4.12; N, 9.20

理論値 % C, 52.27; H, 4.05; N, 9.36

実験例 1.

1-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸〔一般式(I-a)〕において X がクロル原子、R がエチル基である化合物〕の製造

試験例 3 にて収率した 1-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸エチルエステル 1.9 g に 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 30 mL、エタノール 50 mL を加え、95 ℃ にて 10 分間加熱攪拌した。蒸留去水後水を加え、不溶物を戻し、10 % 酸液にて中和した。一夜放置し析出した結晶を採取し、ジメチルホルムアミド-水から再結晶を行ない、mp 254.5~256.0 ℃ の無色針状晶として、1-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 71.3 mg (79 %) を得た。

NMR(DMSO- δ) δ: 1.44(t, 3H, >N-CH₂-CH₃)

この再沈殿により mp 250~255 ℃ (分離) の淡黄色無定型粉末として 1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペラジニルシンノリン-3-カルボン酸 24.0 mg (50 %) を得た。

NMR(D₂O-NaOD) δ: 1.60(t, 3H, >N-CH₂-CH₃)
4.65(q, 2H, >N-CH₂-CH₃)
5.1~5.5(m, 8H, ピペラジン環プロトン)
7.10(d, 1H, 8位プロトン)
7.98(d, 1H, 5位プロトン)

元素分析: C₁₂H₁₄F₂N₂O₃, H₂O

実験値 % C, 53.03; H, 5.60; N, 16.40

理論値 % C, 53.21; H, 5.61; N, 16.54

実験例 5

1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸〔一般式(I-c)〕において R がエチル基、R' がメチル基である化合物

特開昭57-144264(5)

4.66(q, 2H, >N-CH₂-CH₃)

8.10(1, 1H, 5位プロトン)

8.48(4, 1H, 8位プロトン)

元素分析: C₁₂H₁₄F₂N₂O₃

実験値 % C, 48.96; H, 3.05; C₆, 13.17; F, 7.00

N, 10.42

理論値 % C, 48.82; H, 2.98; C₆, 13.10; F, 7.02

N, 10.55

実験例 2.

1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペラジニルシンノリン-3-カルボン酸〔一般式(I-b)〕において R がエチル基である化合物〕の製造

1-クロロ-1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 4.06 g、および無水ビペラジン 4.00 g をビリジン 5 mL にて溶解し、120 ℃ にて 3 時間加熱攪拌した。放冷後溶媒を除去し水を加え析出した固体 (放冷後水及びビリジンに溶解した、得られた固体を 0.1 N 水酸化カリウム水溶液にて洗浄し、不溶物を戻し、希希希硫酸にて中和すると固体が析出した。

1-ジヒドロ-4-オキソ-7-ビペラジニルシンノリン-3-カルボン酸 1.00 g を、90 % ギ酸 1 mL および 35 % ホルマリン 0.7 mL に懸濁させ 6 時間加熱還元した。

放冷後、溶媒を除去し、水 30 mL を加えて活性炭處理を行なった後、水溶液を沈殿し、汎液にエタノールを加えて不溶物を戻し、戻液を回収して、アセトシ-エーテルから再結晶を行ない。

mp 190~192 ℃ (分離) の淡黄色無定型粉末として 1-エチル-6-フロロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソシンノリン-3-カルボン酸 6.5 mg (65 %) を得た。

NMR(DMSO- δ) δ: 1.45(t, 3H, >N-CH₂-CH₃)

4.70(q, 2H, >N-CH₂-CH₃)

2.30(n, 3H, >N-CH₃)

2.5~2.7 および 3.3~3.5
(m, 8H, ピペラジン環プロトン)

特周昭57-144264 (6)

元素分析: C₁₀H₁₀OPH₃N₂, H₂O

实测值 C, 54.54%; H, 6.00%; N, 15.7

计算值 C, 54.53%; H, 6.00%; N, 15.90

出 口 人 日 本 公 式 会 社

代 理 人 斯 士 足 立 员